

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3632329 A1

⑮ Int. Cl. 4:

C 07 D 215/24

C 07 D 215/20

C 07 D 215/14

C 07 D 213/38

C 07 D 213/30

A 61 K 31/44

A 61 K 31/47

C 07 D 213/62

C 07 D 213/74

C 07 D 217/24

C 07 D 217/12

C 07 D 217/02

Behördeneigentum

⑯ Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:

Mohrs, Klaus, Dipl.-Chem. Dr.; Perzborn, Elisabeth,  
Dipl.-Biol. Dr.; Seuter, Friedel, Dr., 5600 Wuppertal,  
DE; Fruchtmann, Romanis, Dipl.-Biol., 5000 Köln, DE;  
Kohlsdorfer, Christian, Dipl.-Biol. Dr., 5042 Erftstadt,  
DE

⑯ Substituierte Phenylsulfonamide

Neue substituierte Phenylsulfonamide können durch Umsetzung von entsprechenden Aminen mit Sulfonhalogeniden hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe zur Hemmung von enzymatischen Reaktionen und zur Hemmung der Thrombozytenaggregationen eingesetzt werden.

DE 3632329 A1

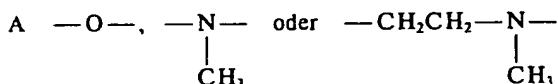
## Patentansprüche

## 1. Phenylsulfonamide der Formel (I)

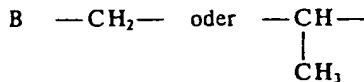


in welcher

- 15 R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkylsulfonyl.  
 R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl steht,  
 R<sup>3</sup> — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxycarbonyl oder  
   — für Pentafluorphenyl oder  
   — für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und  
 20 X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,  
   wobei



bedeutet  
und

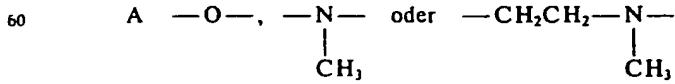


bedeutet,

- 40 wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze.  
2-Phenylsulfonamide nach Anpruch 1, wobei:

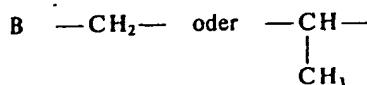
## 2. Phenylsulfonamide nach Anspruch 1, wobei

- 45 R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxysulfonyl,  
 R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Niederalkoxycarbonyl steht,  
 50 R<sup>3</sup> — für Phenyl steht, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Cyano, Niederalkoxycarbonyl oder  
     — für Pentafluorphenyl oder  
     — für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl und  
 55 X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,  
     wobei



bedeutet  
und

ORIGINAL INSPECTED



bedeutet,

5

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,  
und deren Salze.

3. Phenylsulfonamide nach den Ansprüchen 1 und 2, wobei

10

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,

R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,

R<sup>3</sup> — für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl und

X — für —O—, —OCH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>O—, —OCH(CH<sub>3</sub>)—, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)—, —CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— steht

15

20

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,  
und deren Salze.

4. Phenylsulfonamide der Formel (I)

25



in welcher

35

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R<sup>3</sup> — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

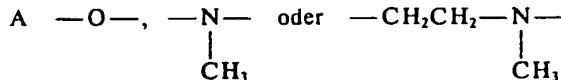
— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,  
wobei

40

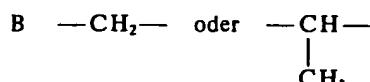
45



50

bedeutet und

55



55

bedeutet,

60

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,  
und deren Salze,

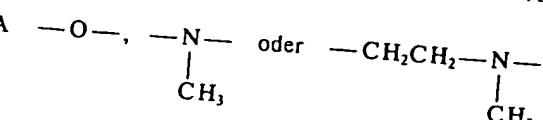
zur therapeutischen Behandlung.

5. Verfahren zur Herstellung von Phenylsulfonamiden der Formel (I)

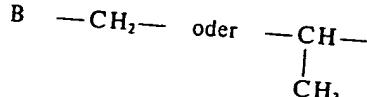
65



10       $R^1$  — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,  
 15       $R^2$  — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,  
 20       $R^3$  — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder  
 25      — für Pentafluorphenyl oder  
 30      — für geradketiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und  
 35       $X$  — für eine Gruppierung  $-O-$ ,  $-A-B-$  oder  $-B-A-$  steht,  
 40       $A$  —  $O-$ ,  $N$  — oder  $CH_2CH_2-N$  —  
 45       $|$   
 50       $CH_3$       bedeutet und  
 55       $B$  —  $CH_2-$  oder  $CH$  —  
 60       $|$   
 65       $CH_3$       bedeutet,  
 70      wobei  $R^1$  nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn  $X$  für die Gruppierung  $-O-$  steht,  
 75      und deren Salze,  
 80      das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)  
 85      in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umsetzt.  
 90      6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von  
 95      —30°C bis +150°C durchführt.  
 100      7. Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



bedeutet und



bedeutet,

wobei  $R^1$  nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn  $X$  für die Gruppierung  $-O-$  steht,  
 und deren Salze,  
 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)



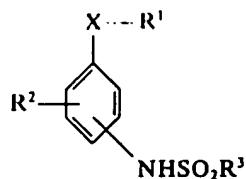
50      in welcher  
 55       $R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel  
 60      (III)  
 65       $R^3-SO_2-Y$

in welcher

(III)

70       $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat und  
 75       $Y$  für Halogen steht

80      in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umsetzt.  
 85      6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von  
 90      —30°C bis +150°C durchführt.  
 95      7. Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



### **in welcher**

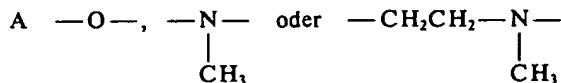
R<sup>1</sup> – für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl.  
R<sup>2</sup> – für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht.

$R^3$  – für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxykarbonyl oder

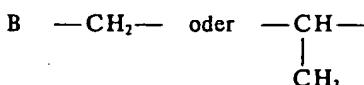
— für Pentafluorphenyl oder

- für Pentanodiphenyl oder
- für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sei  
Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X – für eine Gruppierung  $\text{--O--}$ ,  $\text{--A--B--}$  oder  $\text{--B--A--}$  steht, wobei



bedeutet und

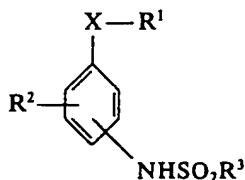


bedeutet

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze.

und deren Salze.  
8. Arzneimittel nach Anspruch 7, enthaltend 0,5 bis 90 Gew.-% Phenylsulfonamide, bezogen auf die Gesamt-  
mischung.

### 9 Verwendung von Phenylsulfonamiden der Formel



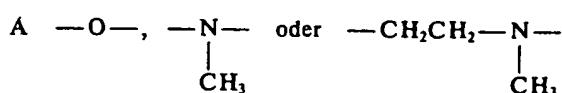
### **in welcher**

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,  
R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl.

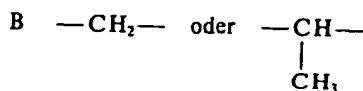
**R<sup>3</sup>** — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylothio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxycarbonyl oder

- für Pentafluorphenyl oder
- für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aroyl, Aryloxy, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkoxo, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung  $-O-$ ,  $-A-B-$  oder  $-B-A-$  steht, wobei



bedeutet und



bedeutet,

10 wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,  
und deren Salze,  
zur Herstellung von Arzneimitteln.

11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Lipoxygenasehemmern.  
12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Thrombozytenaggregationshemmern.  
13. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung von enzymatischen  
Reaktionen.

## Beschreibung

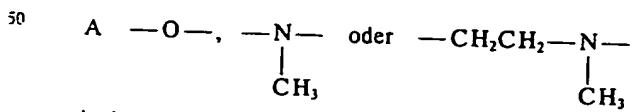
Die Erfindung betrifft substituierte Phenylsulfonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus der US-Patentschrift 45 81 457 ist bekannt, das Phenylsulfonamide mit einer Benzimidazolylmethoxygruppe oder mit einer Benzothiazolylmethoxygruppe im Aromaten antiinflammatorische Wirkung haben. O-Pyridyl-benzylsulfonamide werden in JP 61/010548 mit einer antiinflammatorischen und antithrombotischen Wirkung und in CA 101, 110849 v mit einer Pflanzenschutzwirkung beschrieben. Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenylsulfonamide.

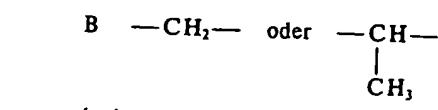


35 in welcher

40 R<sup>1</sup> – für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,  
 R<sup>2</sup> – für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,  
 R<sup>3</sup> – für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl  
 45 – für Pentafluorphenyl oder  
 – für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und  
 X – für eine Gruppierung –O–, –A–B– oder –B–A– steht,  
 wobei



bedeutet und



60 bedeutet,

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze.

Die erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Säuren genannt. Im Rahmen der vorliegenden Erforschung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten Phenylsulfonamide können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure.

Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Die erfundungsgemäßen Stoffe zeigen überraschenderweise eine gute antiinflammatorische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und können zur therapeutischen Behandlung von Menschen und Tieren verwendet werden.

Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

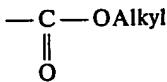
Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isoproxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkylthio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylthiorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Heptylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio genannt.

Alkylsulfonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der über eine  $\text{SO}_2$ -Gruppe gebunden ist. Bevorzugt ist Niedrigalkylsulfonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, Pentylsulfonyl, Isopentylsulfonyl, Hexylsulfonyl, Isohexylsulfonyl.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.

Alkoxy carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxy carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropanoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthyloxy.

Halogenalkyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit einem oder mehreren Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor- und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Fluorethyl, Chlorethyl, Bromethyl, Fluorpropyl, Chlorpropyl, Brompropyl, Fluorbutyl, Chlorbutyl, Brombutyl, Fluorisopropyl, Chlorisopropyl, Bromisopropyl, Fluorisobutyl, Chlorisobutyl, Bromisobutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Difluorethyl, Dichlorethyl, Trifluorethyl und Trichlorethyl. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethyl, Difluormethyl, Fluormethyl und Chlormethyl.

Halogenalkoxy steht im allgemeinen für über ein Sauerstoffatom gebundenes geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit 1 oder mehreren Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor- und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist Halogenalkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethoxy, Chlormethoxy, Fluorethoxy, Chlorethoxy, Brommethoxy, Fluorpropoxy, Chlorpropoxy, Brompropoxy, Fluorbutoxy, Chlorbutoxy, Brombutoxy, Fluorisopropoxy, Chlorisopropoxy, Bromisopropoxy, Difluormethoxy, Dichlormethoxy, Trifluormethoxy, Dichlorethoxy, Trifluorethoxy, Trichlormethoxy, Trichlorethoxy. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluormethoxy und Chlormethoxy.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxysulfonyl,

R<sup>1</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Niederalkoxycarbonyl steht,

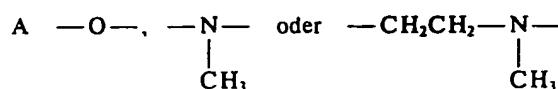
R<sup>3</sup> — für Phenyl steht, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Cyano, Niederalkoxycarbonyl oder

— für Pentafluorphenyl oder

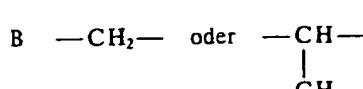
— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,

wobei



bedeutet und



bedeutet,

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,

und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
in welcher

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,

R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,

R<sup>3</sup> — für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl und

X — für —O—, —OCH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>O—, —OCH(CH<sub>3</sub>)—, —CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)—, —CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— steht,

wobei R<sup>1</sup> nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,  
und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende substituierte Phenylsulfonamide genannt:

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid	5
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	10
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide	
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid	15
N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamide	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	20
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-1-methylbutansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	25
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid	30
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	
N-[4-(1-Chinolin-2-yl)ethyloxy]phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl)methyloxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid	35
N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methyloxy-phenyl]butansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	40
N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]butansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]butansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	45
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid	
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid	50
N,N',N'-[3-(Methyl-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-[(Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]-phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-[(Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]-phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	55
N,N',N'-[3-[(Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]-phenyl]butansulfonamid	

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

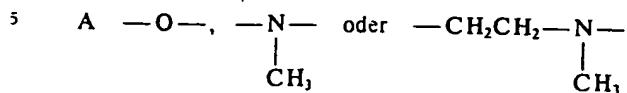
R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

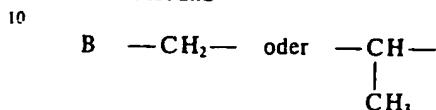
R<sup>3</sup> — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

- für Pentafluorphenyl oder
- für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl,

X – für eine Gruppierung  $-\text{O}-$ ,  $-\text{A}-\text{B}-$  oder  $-\text{B}-\text{A}-$  steht,  
wobei



bedeutet und



15 bedeutet.

wobei R' nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)



30 in welcher

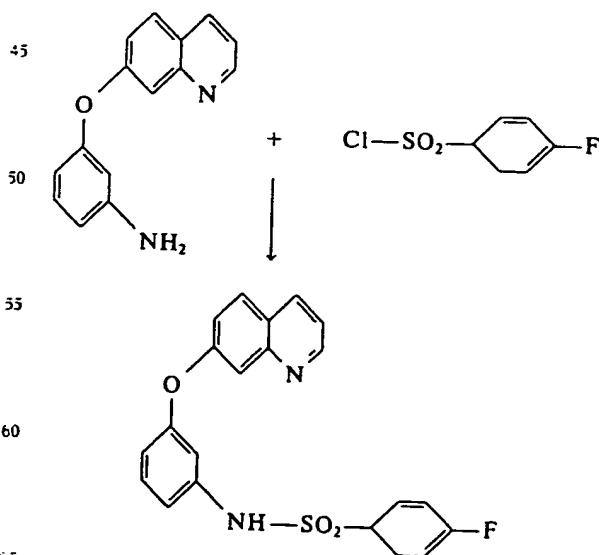
$R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel (III)



35 in welcher

R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Halogen steht

40 in Gegenwart eines inerten Lösemittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umsetzt.  
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema erläutert werden:



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder

Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Di-chlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Basen für das erfundungsgemäße Verfahren können übliche basische Verbindungen sein. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder Alkali- oder Erdalkalcarbonate wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert-butylat, oder Alkaliamide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, N-Methylpyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en.

Das erfundungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +150°C, bevorzugt von -20°C bis +80°C durchgeführt.

Das erfundungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen setzt man 1 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 2 Mol, besonders bevorzugt 1 Mol Sulfonsäurehalogenid, bezogen auf 1 Mol des Amins ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, bezogen auf das Sulfonsäurehalogenid eingesetzt.

Als Sulfonsäurehalogenide für das erfundungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

- 4-Toluol-sulfonylchlorid
- 4-Chlorphenyl-sulfonylchlorid
- 4-Fluorphenyl-sulfonylchlorid
- 3-Trifluormethylphenyl-sulfonylchlorid
- Pentafluorphenyl-sulfonylchlorid
- 2,5-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid
- 4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid
- Propyl-sulfonylchlorid
- Butyl-sulfonylchlorid
- Isobutyl-sulfonylchlorid
- 1-Methylbutyl-sulfonylchlorid
- 3-Chlorpropyl-sulfonylchlorid
- 4-Chlorbutyl-sulfonylchlorid
- Pentylsulfonylchlorid

#### Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine der allgemeinen Formel (II)

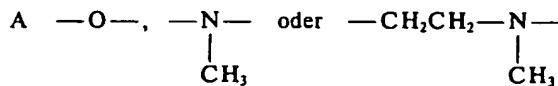


in welcher

R<sup>1</sup> — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

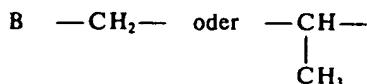
R<sup>2</sup> — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht, und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,  
wobei



60

bedeutet und



65

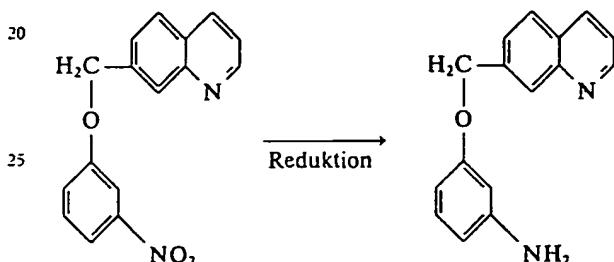
bedeutet.

wobei R<sup>1</sup> nicht für eine Pyridylgruppe stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, können hergestellt werden, indem man Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die oben angegebene Bedeutung haben, reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema erläutert werden:



Die Reduktion erfolgt im allgemeinen durch Hydrierung mit Metallkatalysatoren wie beispielsweise Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel, bevorzugt mit Palladium auf Tierkohle, in Anwesenheit von Säuren.

Als Säuren können erfindungsgemäß starke Mineralsäuren, aber auch organische Säuren eingesetzt werden.

35 Bevorzugt sind dies Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Essigsäure, Oxalsäure, Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Methan-, Ethan-, Phenyl- oder Toluolsulfonsäure, oder Naphthalindisulfonsäure.

Der Katalysator wird hierbei im allgemeinen in einer Menge von 0,1 bis 50 Mol-%, bevorzugt von 1 bis 10 Mol-% bezogen auf 1 Mol der Nitroverbindung eingesetzt.

40 Die Hydrierung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von —20°C bis +100°C, bevorzugt im Bereich von 0°C bis +50°C.

Im allgemeinen erfolgt die Hydrierung bei Normaldruck. Es ist ebenso möglich, die Hydrierung bei einem Überdruck von 2 bis 200 bar, bevorzugt von 2 bis 50 bar durchzuführen.

45 Als Lösemittel für die Hydrierung eignen sich Wasser und inerte organische Lösemittel. Bevorzugt gehören hierzu Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono- oder -dimethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Eisessig, Trifluoressigsäure, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Aceton oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

50 Darüber hinaus kann die Reduktion auch nach Methoden durchgeführt werden, wie sie im allgemeinen zur Reduktion von Nitrogruppen zu Aminogruppen üblich ist. Hierbei seien beispielsweise zu nennen: Die Reduktion mit Hydrazin in Wasser und/oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, bevorzugt in Anwesenheit von Katalysatoren wie Platin, Palladium oder Palladium auf Tierkohle in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C.

55 Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ether z. B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylool, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff in einem Temperaturbereich von —30°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +80°C oder Reduktion mit Zink in Wasser und/oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Anwesenheit von Säuren wie Salzsäure oder Essigsäure.

60 Als Amine werden beispielsweise erfindungsgemäß verwendet:

8-(2-Aminophenoxy)chinolin

7-(4-Aminophenoxy)chinolin

8-(4-Aminophenoxy)chinolin

65 8-(3-Aminophenoxy)chinolin

8-(4-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

8-(4-Amino-2-chlorphenoxy)chinolin

8-(4-Aminophenoxy)-6-methyl-chinolin

- 8-(2-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin  
 6-(2-Aminophenoxy)chinolin  
 2-(4-Aminophenoxy)methyl)chinolin  
 2-(2-Aminophenoxy)methyl)chinolin  
 2-(3-Aminophenoxy)methyl)chinolin  
 2-(4-Amino-2-cyano-phenoxy)methyl)chinolin  
 2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin  
 2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxy)methyl)chinolin  
 8-(2-Aminobenzyl)oxy)chinolin  
 8-(3-Aminobenzyl)oxy)chinolin  
 2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin  
 2-[2-(N-3-aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV), wobei

a) Nitroverbindungen, in welchen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben und X für —O— steht, R<sup>1</sup> jedoch nicht für einen Pyridylrest steht, der allgemeinen Formel (IVa)



entsprechen und wobei

b) Nitroverbindungen, in welchen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben und X für —A—B— steht, der allgemeinen Formel (IVb)



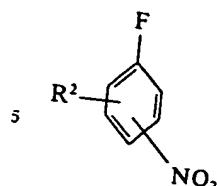
entsprechen und wobei

c) Nitroverbindungen, in welchen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben und X für —B—A— steht, der allgemeinen Formel (IVc)



entsprechen,

können hergestellt werden, indem man Fluornitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (V)

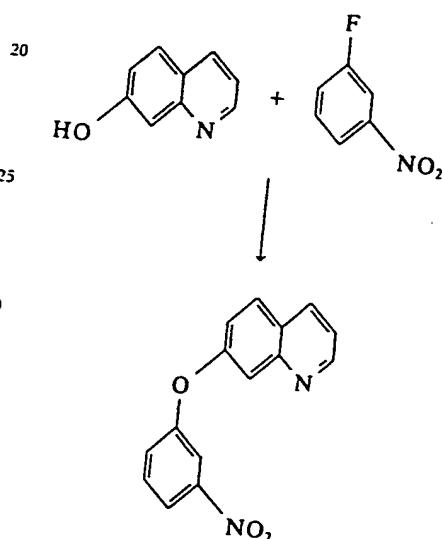


(V)

- 10 in welcher R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung hat,  
mit Alkoholen der allgemeinen Formel (VI)



- 15 in welcher R<sup>1</sup> die angegebene Bedeutung hat, aber nicht für einen Pyridylrest stehen darf,  
in geeigneten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen umgesetzt.  
Die Reaktion kann durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:



(VI)

- 40 Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether, wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

45 Als Basen können die üblichen anorganischen oder organischen Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalcarbonate wie Calciumcarbonat, oder organische Amine wie Triethylamin, Pyridin oder Methylpiperidin.

50 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

55 Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 2 Mol, bevorzugt 1 Mol Alkohol bezogen auf 1 Mol Fluornitrophenylverbindung ein.

Als Fluornitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 60 2-Fluornitrobenzol,  
3-Fluornitrobenzol,  
4-Fluornitrobenzol.

Als Alkohole werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 65 2-Hydroxychinolin,  
4-Hydroxychinolin,  
5-Hydroxychinolin,  
8-Hydroxychinolin,

1-Hydroxyisochinolin,  
5-Hydroxyisochinolin,  
2-Hydroxy-4-methyl-chinolin,  
8-Hydroxy-4-methyl-chinolin,  
8-Hydroxy-6-methyl-chinolin

5

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind bekannt.  
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) werden hergestellt, indem man Nitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (VII)

10



15

in welcher  
R<sup>2</sup> und A die angegebene Bedeutung haben,  
mit Halogeniden der allgemeinen Formel (VIII)

20



25

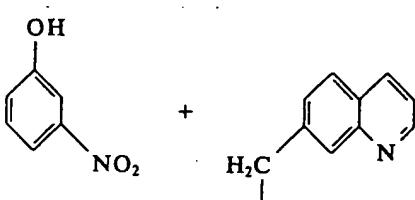
in welcher  
R<sup>1</sup> und B die angegebene Bedeutung haben und  
Hal für Chlor, Brom oder Iod steht,

30

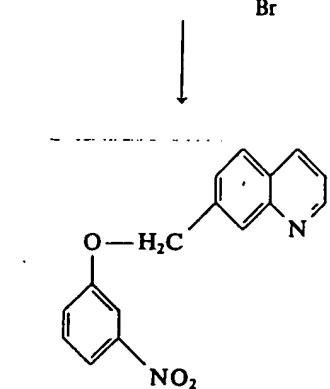
in geeigneten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

Das erfundungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:

35



40



45

Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethen, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, oder Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

50

Als Basen eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat oder organische Amine wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder Morpholin.

65

# OS 36 32 329

Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium, oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +10°C bis +100°C durchgeführt.

5 Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 5, bevorzugt 1 bis 2 Mol Halogenid bezogen auf 1 Mol Nitrophenylverbindung ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf das Halogenid eingesetzt.

Als Nitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 10 2-Nitrophenol,  
3-Nitrophenol,  
4-Nitrophenol.

- 15 Als Halogenide werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 20 8-Chlormethyl-chinolin,  
7-Chlormethyl-chinolin,  
2-Chlormethyl-chinolin,  
25 2-Chlormethyl-pyridin,  
3-Chlormethyl-pyridin,  
4-Chlormethyl-pyridin,  
2-Chlormethyl-4-methyl-chinolin,  
8-Chlormethyl-6-methyl-chinolin.

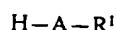
25 Die Ausgangsverbindungen (VII) und (VIII) sind bekannt.  
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) werden hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



40 in welcher

R<sup>2</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und  
Hal für Chlor, Brom oder Iod steht,

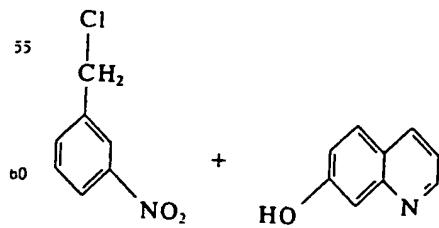
45 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

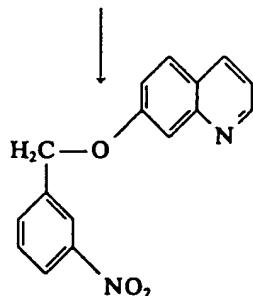


(X)

in welcher

50 A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
in geeigneten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.  
Das Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:





Lösungsmittel, Basen sowie die Bedingungen zur Durchführung des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) wurden bereits ausführlich für das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) beschrieben.

Als Halogenide werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

2-Chlormethyl-nitrophenol,  
3-Chlormethyl-nitrophenol,  
4-Chlormethyl-nitrophenol.

Als Hydroxyverbindungen wurden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

2-Hydroxy-chinolin,  
3-Hydroxy-chinolin,  
5-Hydroxy-chinolin,  
6-Hydroxy-chinolin,  
8-Hydroxy-chinolin,  
2-Hydroxy-pyridin,  
3-Hydroxy-pyridin,  
4-Hydroxy-pyridin,  
5-Hydroxy-4-methyl-chinolin,  
8-Hydroxy-4-methyl-chinolin.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) und (X) sind bekannt.

Die erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden. Die neuen Stoffe wirken als Hemmer (Stimulatoren) von enzymatischen Reaktionen im Rahmen des Arachidonsäurestoffwechsels, insbesondere der Lipooxygenase. Darüber hinaus wirken sie thrombozytenaggregationshemmend.

Es sind somit bevorzugt zur Behandlung und Verhütung von Erkrankungen der Atemwege wie Allergien/Asthma, Bronchitis, Emphysem, Schocklunge, Pulmonaler Hypertonie, Entzündungen, Rheuma, Ödemen, Thrombosen, Thromboembolien, Ischämien (périphäre, cardiale, cerebrale Durchblutungsstörungen), Herz- und Hirninfarkten, Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Arteriosklerose, bei Gewebetransplantationen, Dermatosen wie Psoriasis, Metastasen und zur Cytoprotektion im Gastrointestinal-Trakt geeignet.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerer, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmenge vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfractionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerde, Talcum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Roh-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester), Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether (z. B. Lignin, Sulfatblaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter

# OS 36 32 329

flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

15

## Herstellungsbeispiele

Die Retentionszeiten  $R_f$  (min) werden mit einem HPLC-Gerät (Fa. Knauer) an Hibar-Säulen (Fa. Merck) ermittelt.

20

System a: RP-8, 7 µm

Durchfluß: 2 ml/min

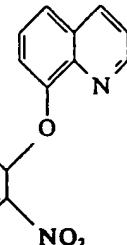
Eluens: Acetonitril/Wasser = 70 : 30 (v/v)

25

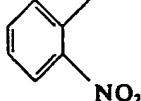
### Beispiel 1

#### 8-(2-Nitrophenoxy)chinolin

30



35



40

29 g 8-Hydroxychinolin und 28 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 400 ml Dimethylformamid gerührt. Es werden 21 ml 2-Fluor-nitrobenzol, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird 15 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

45

Ausbeute: 82% der Theorie

Schmp.: 113—114°C (Methanol)

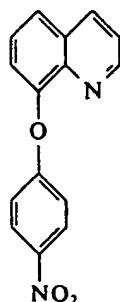
Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

50

### Beispiel 2

#### 8-(4-Nitrophenoxy)chinolin

55



60



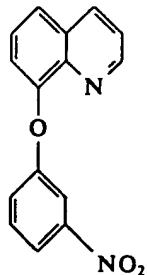
65

Ausbeute: 80%

Fp.: 165—166°C (Methanol)

## Beispiel 3

8-(3-Nitrophenoxy)chinolin



5

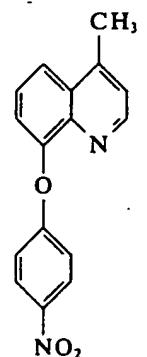
10

15

Ausbeute: 58% der Theorie  
Fp.: 133—134°C (Methanol)

## Beispiel 4

4-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin



20

25

30

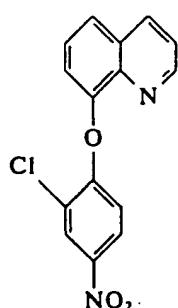
35

40

Ausbeute: 88% der Theorie  
Fp.: 148—149°C (Methanol)

## Beispiel 5

8-(2-Chlor-4-nitrophenoxy)chinolin



45

50

Ausbeute: 89% der Theorie  
Fp.: 113—115°C (Ethanol)

60

65

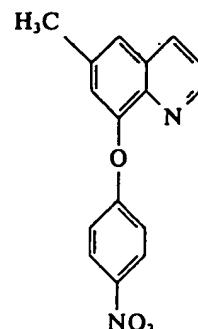
## Beispiel 6

## 6-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin

5

10

15



Ausbeute: 60% der Theorie  
Fp.: 143°C (Ethanol)

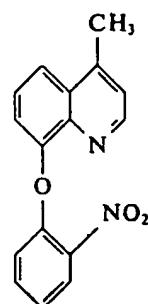
## Beispiel 7

## 4-Methyl-8-(2-nitrophenoxy)chinolin

25

30

35



Ausbeute: 69% der Theorie  
Fp.: 98—99°C (Ethanol/Wasser)

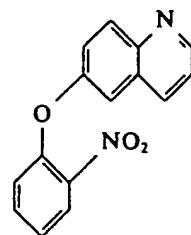
## Beispiel 8

## 6-(2-Nitrophenoxy)chinolin

45

50

55



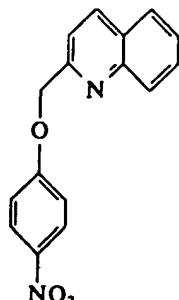
Ausbeute: 86% der Theorie  
Fp.: 114—116°C (Ethanol)

60

65

## Beispiel 9

## 2-(4-Nitrophenoxymethyl)chinolin



28 g 4-Nitrophenol und 55 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 300 ml Dimethylformamid gerührt. Nach Zutropfen einer Suspension von 43 g 2-Chlorphenyl-chinolin-hydrochlorid in 100 ml Dimethylformamid wird 15 h bei 40–50°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wird der Rückstand mit Wasser verrührt, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

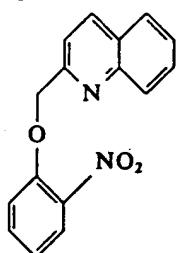
Ausbeute: 91% der Theorie

Schmp.: 144–145°C (Methanol)

Analog Beispiel 9 wurden hergestellt:

## Beispiel 10

## 2-(2-Nitrophenoxymethyl)chinolin

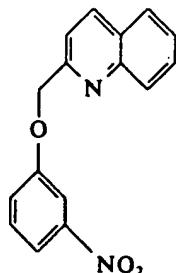


Ausbeute: 83% der Theorie

Fp.: 121–122°C (Methanol)

## Beispiel 11

## 2-(3-Nitrophenoxymethyl)chinolin



Ausbeute: 94% der Theorie

Fp.: 109°C (Methanol)

## Beispiel 12

2-(2-Cyano-4-nitrophenoxymethyl)chinolin

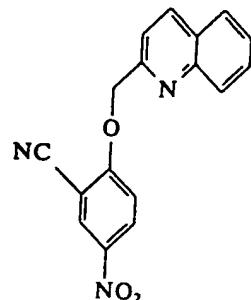
5

10

15

Ausbeute: 50% der Theorie  
Fp.: 161—162°C (Methanol)

20



## Beispiel 13

2-[1-(4-Nitrophenoxy)ethyl]chinolin

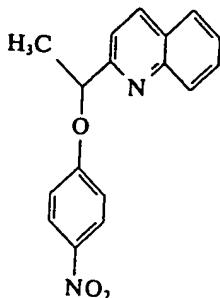
25

30

35

Ausbeute: 75% der Theorie  
 $R_f = 2.07$  (System a)

40



## Beispiel 14

2-(2-Ethoxycarbonyl-4-nitrophenoxymethyl)chinolin

45

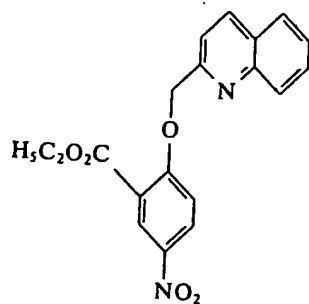
50

55

Ausbeute: 40% der Theorie

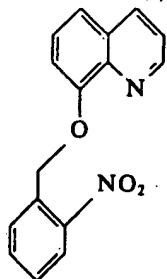
Fp.: 139—140°C (Ethanol)

60



## Beispiel 15

## 8-(2-Nitrobenzyl)oxy)chinolin



42 g 8-Hydroxychinolin und 40 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 400 ml Dimethylformamid gerührt. Danach werden 50 g 2-Nitrobenzylchlorid in 150 ml Dimethylformamid zugetropft, die Mischung 15 h bei 25°C gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

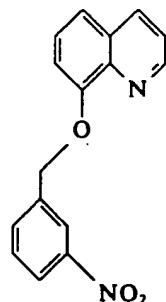
20

Ausbeute: 84% der Theorie  
Schmp.: 151 – 153°C (Ethanol)

Analog Beispiel 15 wurden hergestellt:

## Beispiel 16

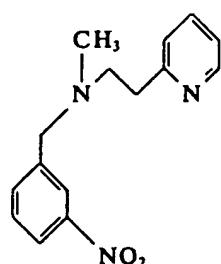
## 8-(3-Nitrobenzyl)oxy)chinolin



Ausbeute: 70% der Theorie  
Fp.: 98 – 99°C (Ethanol)

## Beispiel 17

## 2-[N-Methyl-N-(3-nitrobenzyl)aminoethyl]pyridin



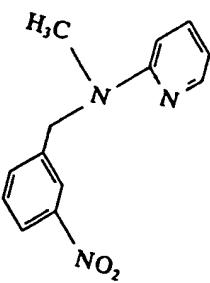
Zu einer Lösung von 5,4 g 2-(2-Methylaminoethyl)pyridin in 20 ml Methanol werden bei 40°C 6,8 g 3-Nitrobenzylchlorid in 25 ml Methanol langsam zugetropft. Anschließend gibt man 15 ml Triethylamin in 15 ml Methanol zu und röhrt 15 h bei 40°C. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 100 : 5) chromatographiert.

60  
65

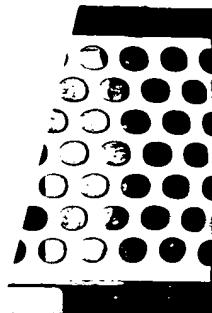
Ausbeute: 82% der Theorie  
Siedep.: 245°C/0,5 mm (Kugelrohr)

36 32 329

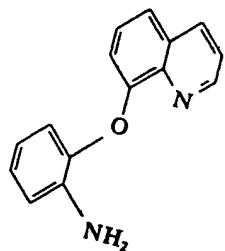
*Beispiel 18*  
*2-[N-(3-Nitrobenzyl)-N-methyl]aminopyridin*



21,6 g 2-Methylaminopyridin und 34,2 g 3-Nitrobenzylchlorid werden 30 min auf 50°C erwärmt. Nach Zugabe von 3 g Dimethylaminopyridin wird 3 h auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Chloroform aufgenommen und mit 2 N NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und reengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Eluens: Dichlormethan) filtriert. Das Produkt kristallisiert aus.  
 Ausbeute: 55% der Theorie  
 S.: 56–57°C

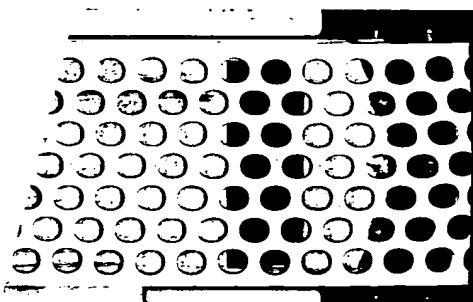
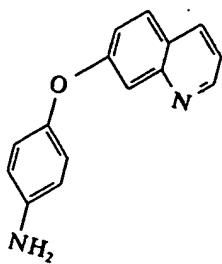


*Beispiel 19*  
*8-(2-Aminophenoxy)chinolin*



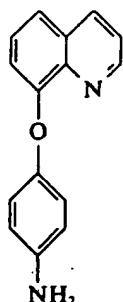
2,0 g 8-Chinoliniumbromid und 1,0 g 4-Aminophenol werden in 10 ml Aceton gelöst und unter Rührn mit 1,0 g 10%iges Palladium/Kohle unter Stickstoff versetzt. Das Gemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.  
 Theorie (anol)  
 wurden hergestellt:

*Beispiel 20*  
*7-(4-Aminophenoxy)chinolin*



## Beispiel 21

8-(4-Aminophenoxy)chinolin



5

10

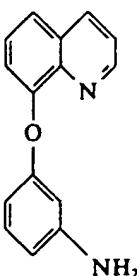
15

Ausbeute: 68% der Theorie  
Fp.: 204°C (Methanol)

20

## Beispiel 22

8-(3-Aminophenoxy)chinolin



25

30

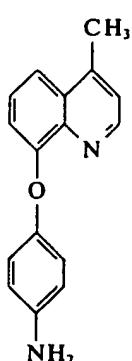
35

Ausbeute: 22% der Theorie  
Fp.: 98 – 100°C (Methanol)

40

## Beispiel 23

8-(4-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin



45

50

55

Ausbeute: 71% der Theorie  
Fp.: 157 – 159°C (Ethanol)

60

65

## Beispiel 24

8-(4-Amino-2-chlorphenoxy)chinolin

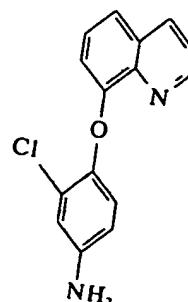
5

10

15

Ausbeute: 28% der Theorie  
Fp.: 181 – 182°C

20



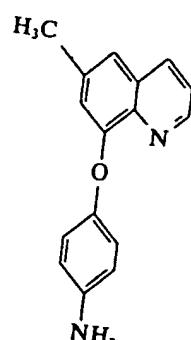
25

## Beispiel 25

8-(4-Aminophenoxy)-6-methyl-chinolin

30

35

Ausbeute: 77% der Theorie  
Fp.: 184 – 185°C (Ethanol)

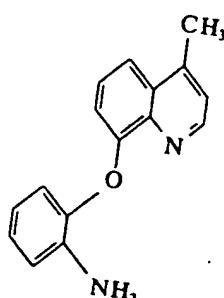
45

## Beispiel 26

8-(2-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

50

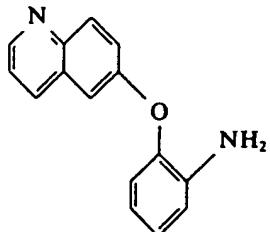
55

Ausbeute: 84% der Theorie  
Fp.: 160 – 161°C (Ethanol)

65

## Beispiel 27

6-(2-Aminophenoxy)chinolin

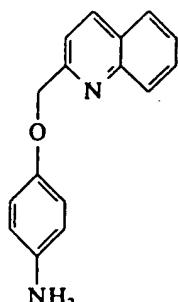


Ausbeute: 74% der Theorie  
Fp.: 115–117°C (Ethanol)

5

10

15

Beispiel 28  
2-(4-Aminophenoxy)methyl)chinolin

20

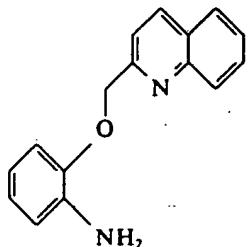
25

30

Ausbeute: 64% der Theorie  
Schmp.: 126–128°C (Methanol)

## Beispiel 29

2-(2-Aminophenoxy)methyl)chinolin



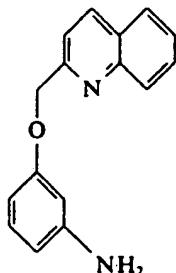
35

40

45

Ausbeute: 71% der Theorie  
Fp.: 66–69°C (i-Propanol)

50

Beispiel 30  
2-(3-Aminophenoxy)methyl)chinolin

55

60

65

Ausbeute: 67% der Theorie  
Fp.: 98–99°C (Methanol)

## Beispiel 31

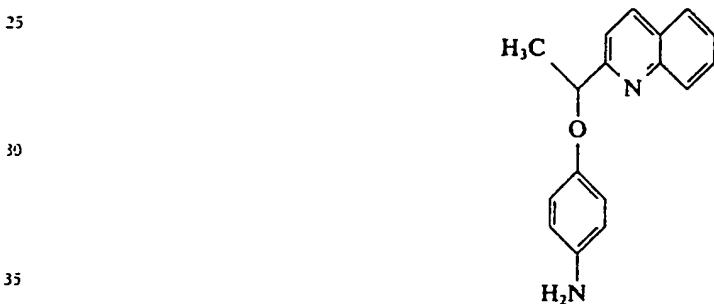
2-(4-Amino-2-cyano-phenoxymethyl)chinolin



Ausbeute: 49% der Theorie  
Fp.: 156°C

## 20 Beispiel 32

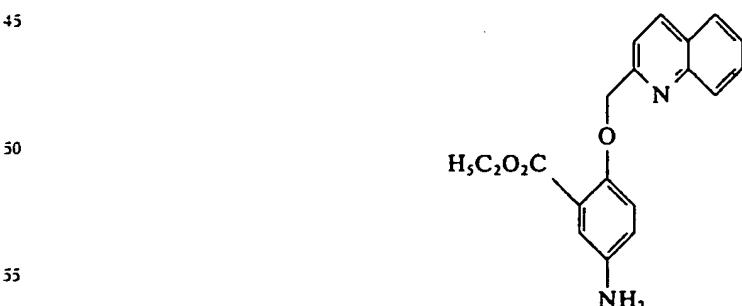
2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin



Ausbeute: 95% der Theorie  
Fp.: 86–88°C

## 40 Beispiel 33

2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxy)methyl-chinolin



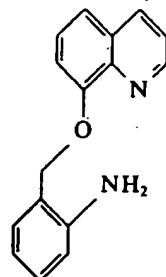
Ausbeute: 57% der Theorie  
Fp.: 93–95°C

e:

n:

## Beispiel 34

8-(2-Aminobenzyl)oxychinolin



5

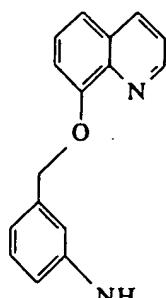
10

15

Ausbeute: 60% der Theorie  
Fp.: 103 – 105°C (Essigester)

## Beispiel 35

8-(3-Aminobenzyl)oxychinolin



20

25

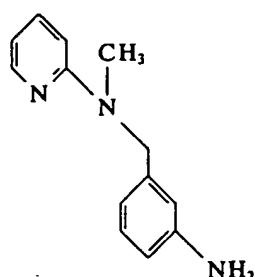
30

35

Ausbeute: 74% der Theorie  
Fp.: 146 – 147°C (Ethanol)

## Beispiel 36

2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin



40

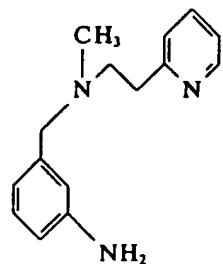
45

50

Ausbeute: 92% der Theorie  
 $R_f = 1,64$  (System a)

## Beispiel 37

2-[2-(N-3-Aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin



55

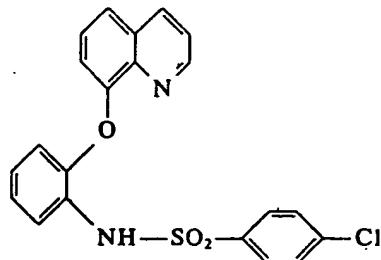
60

65

Ausbeute: 64% der Theorie

## Beispiel 38

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzoesulfonamid



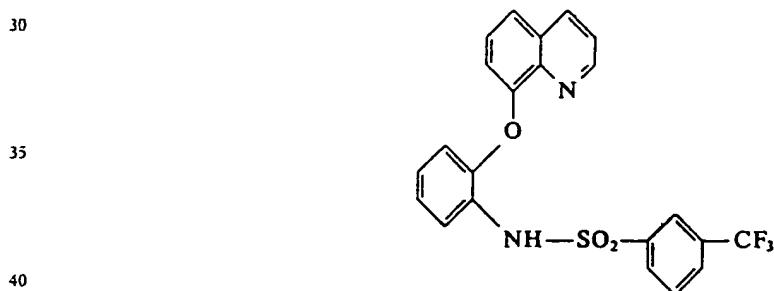
3,54 g 8-(2-Aminophenoxy)chinolin werden in 70 ml Dichlormethan gelöst und bei 25°C mit einer Lösung von 3,17 g 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 h werden 2,42 ml Pyridin zugegeben und 15 h bei 25°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wird der Rückstand mit Wasser verrührt. Das Produkt wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 94% der Theorie  
Schmp.: 135–137°C (Ethanol)

Analog Beispiel 38 wurden hergestellt:

## Beispiel 39

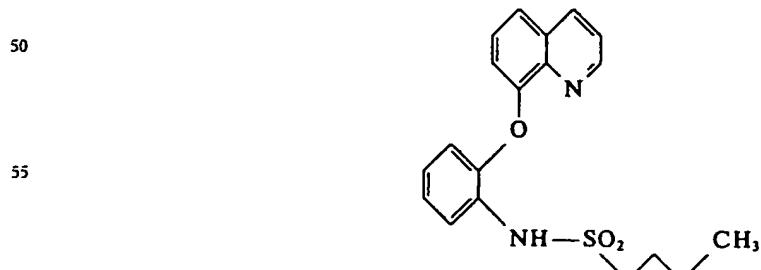
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 68% der Theorie  
 $R_f = 2,89$  (System a)

## Beispiel 40

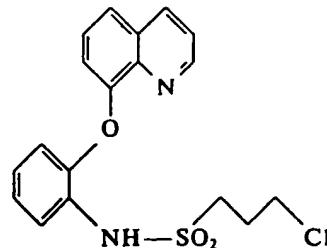
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid



Ausbeute: 51% der Theorie  
Fp.: 87–88°C

## Beispiel 41

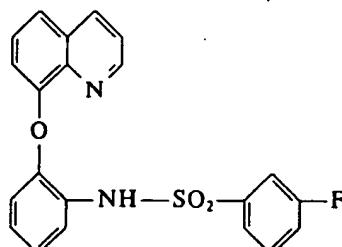
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 50% der Theorie  
 $R_t = 2,00$  (System a)

## Beispiel 42

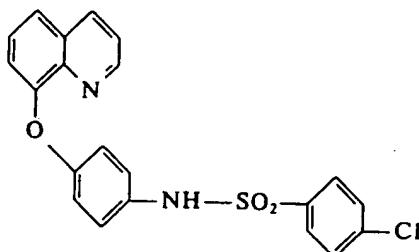
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 46% der Theorie  
 $F_p.: 243-244^\circ C$  (Methanol)

## Beispiel 43

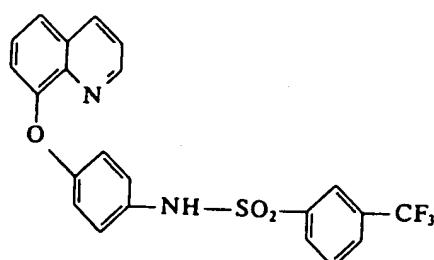
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 91% der Theorie  
 $F_p.: 220^\circ C$  (Methanol)

## Beispiel 44

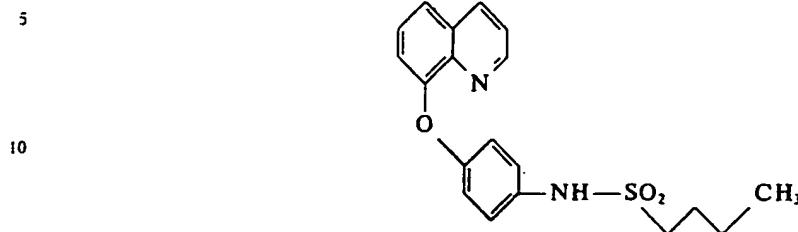
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 66% der Theorie  
 $F_p.: 186^\circ C$  (Methanol)

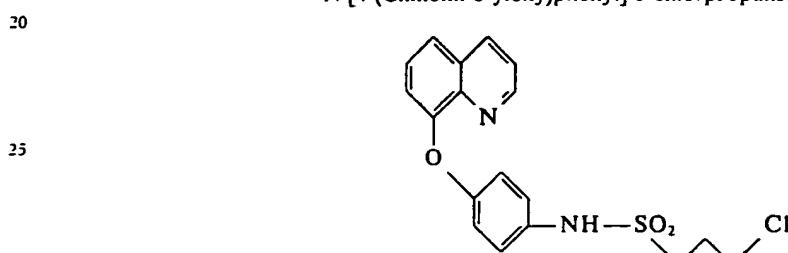
## Beispiel 45

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



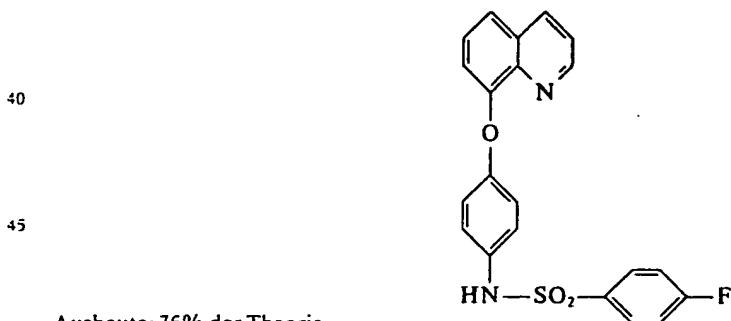
## Beispiel 46

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



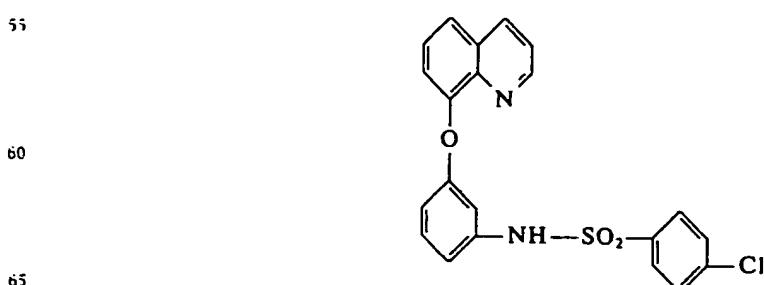
## Beispiel 47

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



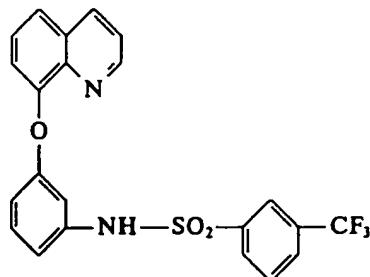
## Beispiel 48

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



## Beispiel 49

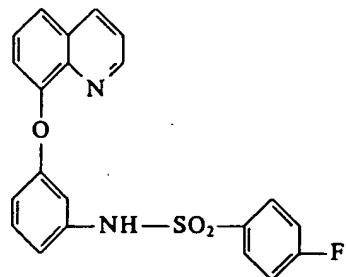
N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 53% der Theorie  
Fp.: 171 – 173°C (Ethanol)

## Beispiel 50

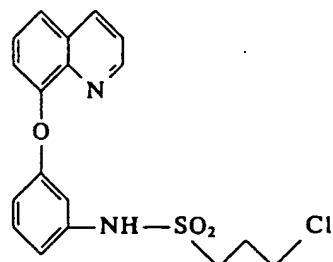
N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 51% der Theorie  
Fp.: 201 – 202°C (Methanol)

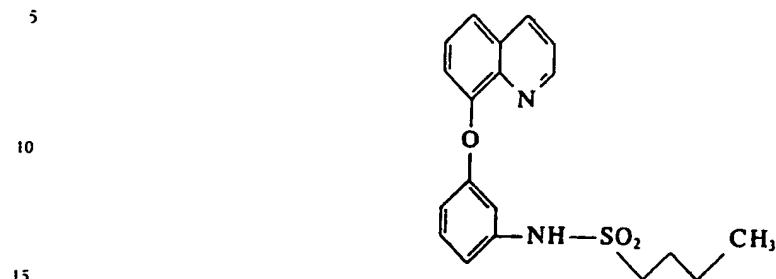
## Beispiel 51

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



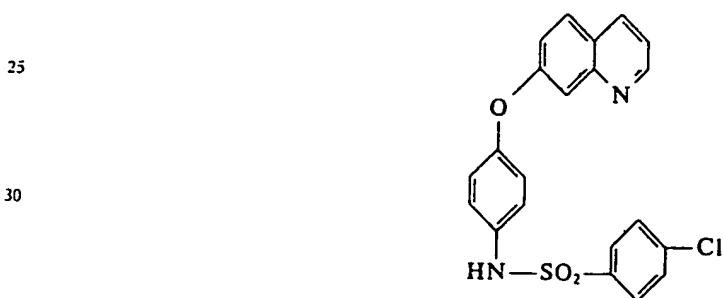
Ausbeute: 66% der Theorie  
Fp.: 138 – 140°C (Ethanol)

## Beispiel 52

**N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid**

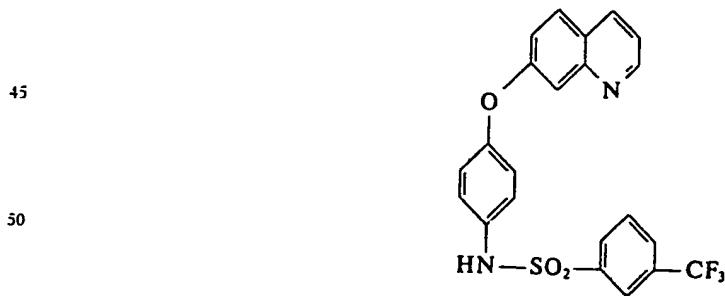
Ausbeute: 56% der Theorie  
Fp.: 107–108°C (Diisopropylether)

## Beispiel 53

**N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid**

35 Ausbeute: 93% der Theorie  
Fp.: 208°C (Methanol)

## Beispiel 54

**N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid**

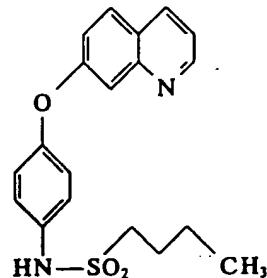
55 Ausbeute: 64% der Theorie  
Fp.: 190°C (Methanol)

60

65

## Beispiel 55

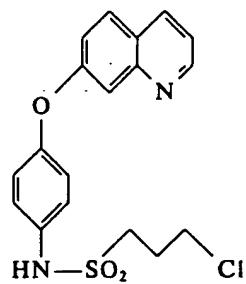
N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 70% der Theorie  
Fp.: 168°C (Methanol)

## Beispiel 56

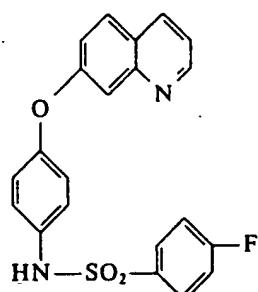
N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 75% der Theorie  
Fp.: 175–176°C (Methanol)

## Beispiel 57

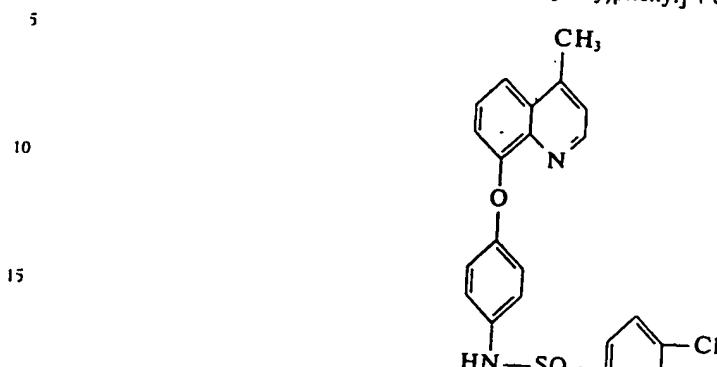
N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 61% der Theorie  
Fp.: 175–178°C (Methanol)

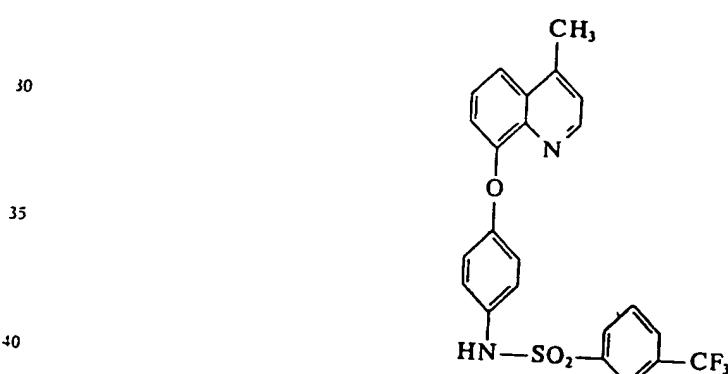
## Beispiel 58

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



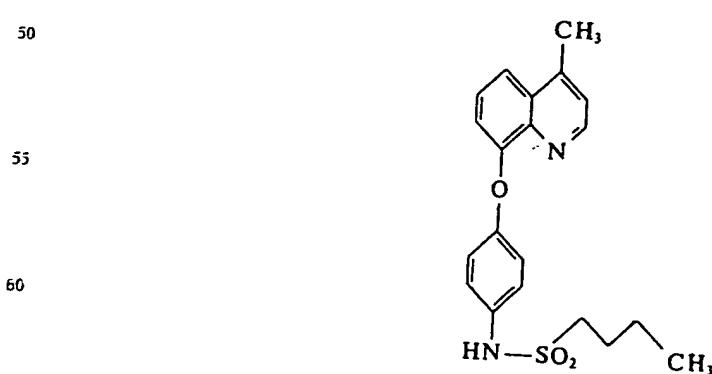
## Beispiel 59

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



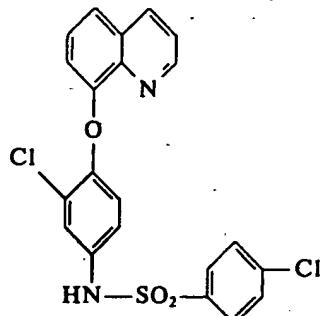
## Beispiel 60

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



## Beispiel 61

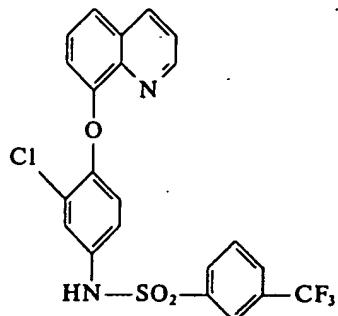
N-[4-Chinolin-8-yloxy]-3-chlorphenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 90% der Theorie  
Fp.: 198–199°C (Ethanol)

## Beispiel 62

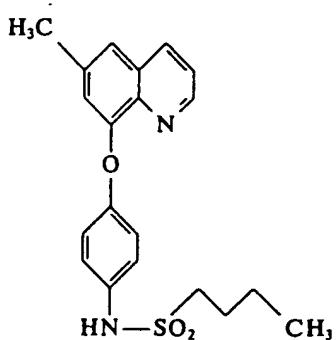
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamide



Ausbeute: 88% der Theorie  
Fp.: > 245°C (Methanol)

## Beispiel 63

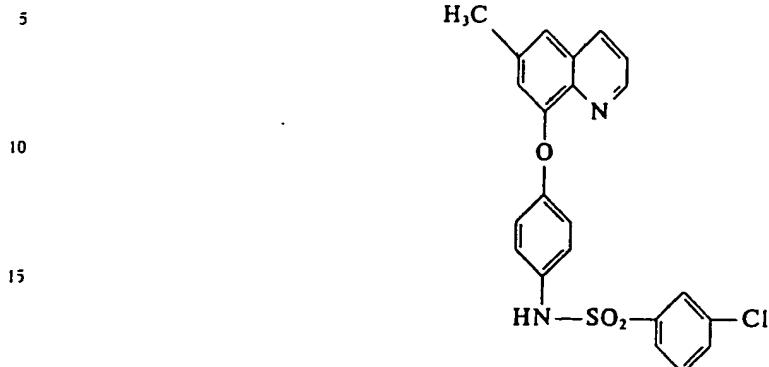
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 88% der Theorie  
Fp.: 189-190°C (Ethanol)

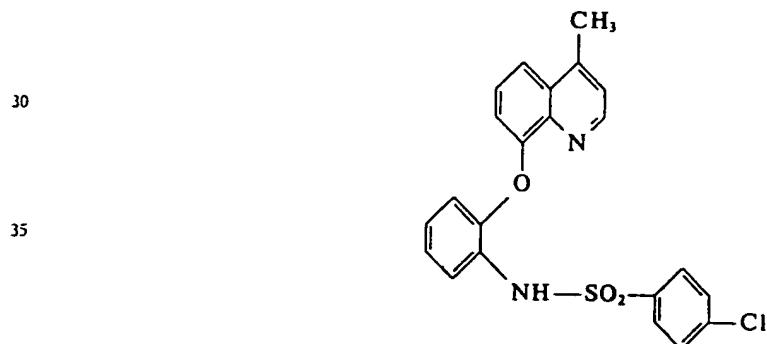
## Beispiel 64

N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



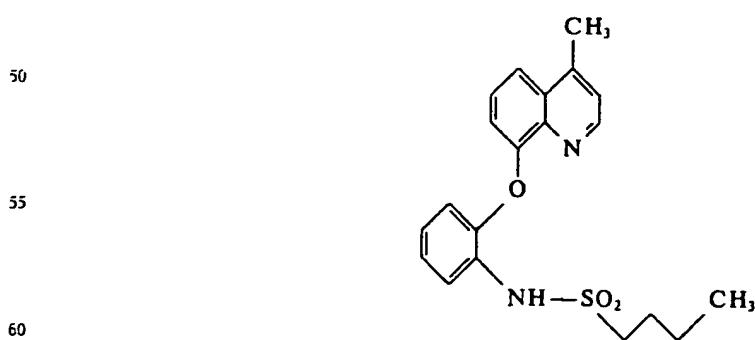
## Beispiel 65

N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



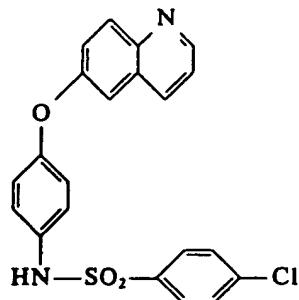
## Beispiel 66

N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid



## Beispiel 67

N-[4-(Chinolyl-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzol-sulfonamid



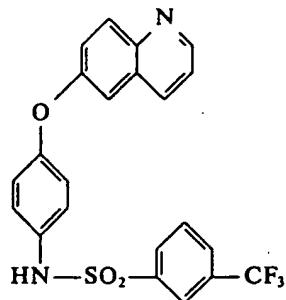
Ausbeute: 33% der Theorie

Fp.: &gt; 255°C

20

## Beispiel 68

N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



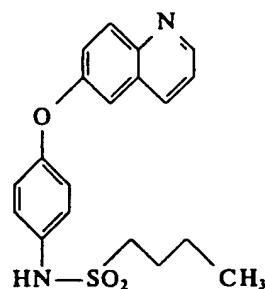
Ausbeute: 60% der Theorie

Fp.: 142—143°C (Methanol)

40

## Beispiel 69

N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide



Ausbeute: 84% der Theorie

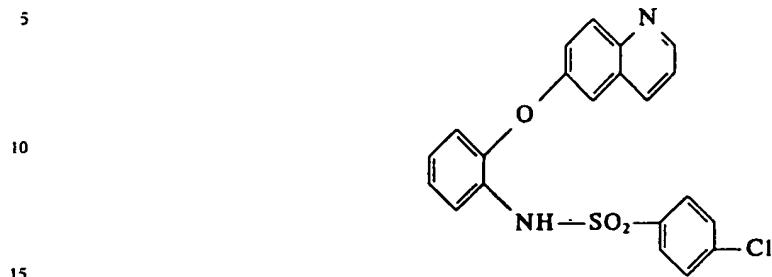
Fp.: 170°C (Methanol)

60

65

## Beispiel 70

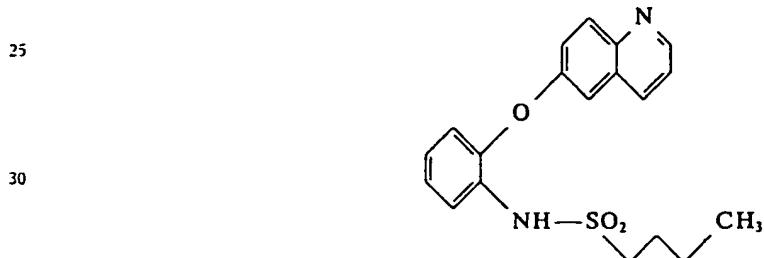
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 84% der Theorie  
Fp.: 151–152°C (Ethanol)

## Beispiel 71

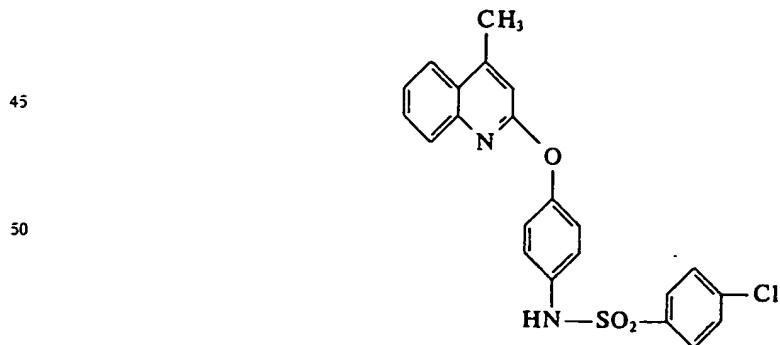
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid



35 Ausbeute: 62% der Theorie  
Fp.: 131–133°C (Ethanol)

## Beispiel 72

N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamide



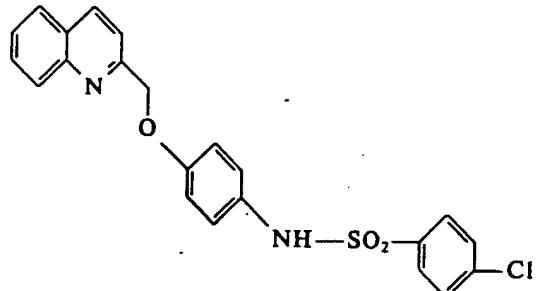
Ausbeute: 88% der Theorie  
Fp.: 174–176°C (Methanol)

60

65

## Beispiel 73

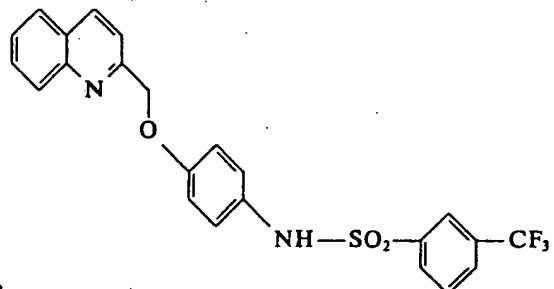
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 82% der Theorie  
Fp.: 125°C (Methanol)

## Beispiel 74

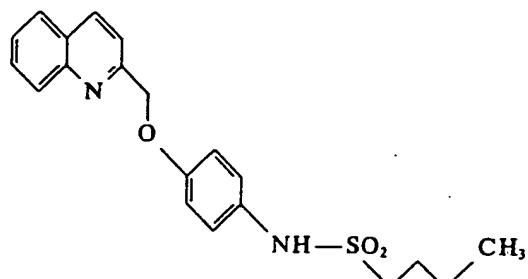
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 93% der Theorie  
Fp.: 81–83°C (Methanol)

## Beispiel 75

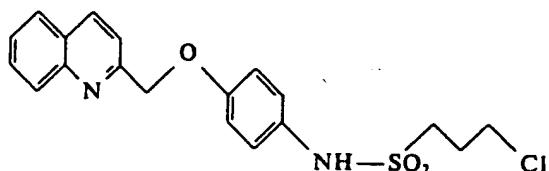
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 77% der Theorie  
Fp.: 113°C (Ethanol)

## Beispiel 76

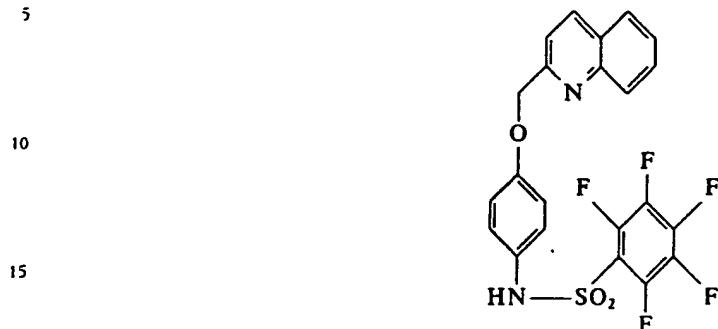
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 74% der Theorie  
Fp.: 117°C (Methanol)

## Beispiel 77

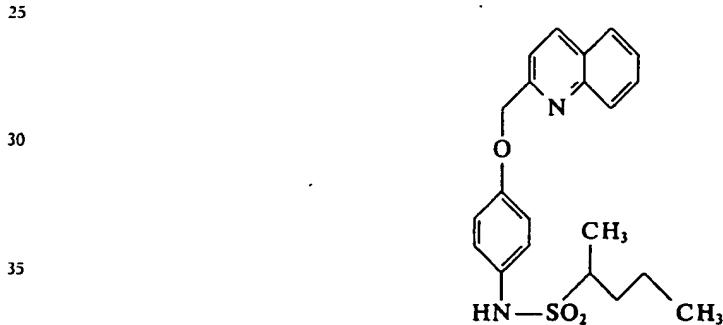
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 37% der Theorie  
Fp.: 170–178°C (Toluol)

## Beispiel 78

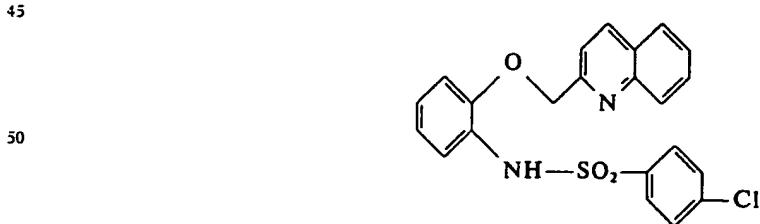
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-1-methylbutansulfonamid



Ausbeute: 70% der Theorie  
R<sub>f</sub> = 1,68 (System a)

## Beispiel 79

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



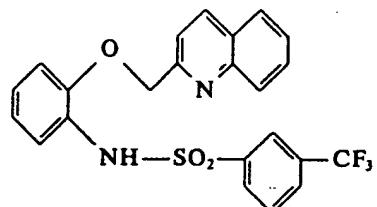
Ausbeute: 82% der Theorie  
Fp.: 129–130°C (Methanol)

60

65

## Beispiel 80

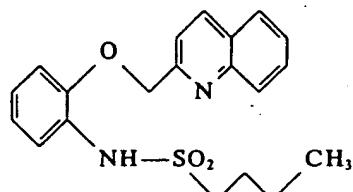
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 79% der Theorie  
Fp.: 154—155°C (Methanol)

## Beispiel 81

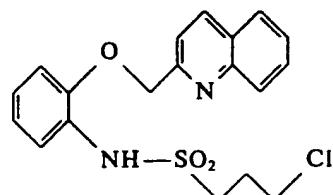
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 40% der Theorie  
Fp.: 93—94°C (Methanol)

## Beispiel 82

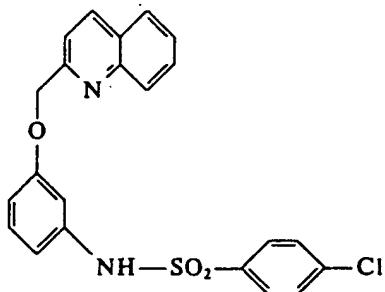
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 67% der Theorie  
Fp.: 100—101°C (Methanol)

## Beispiel 83

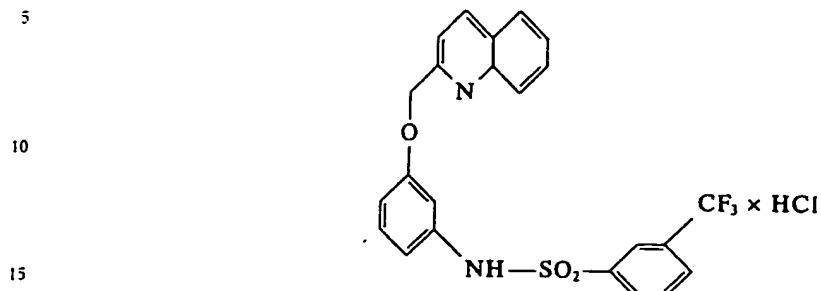
N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 85% der Theorie  
Fp.: 157—159°C (Isopropanol)

## Beispiel 84

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid

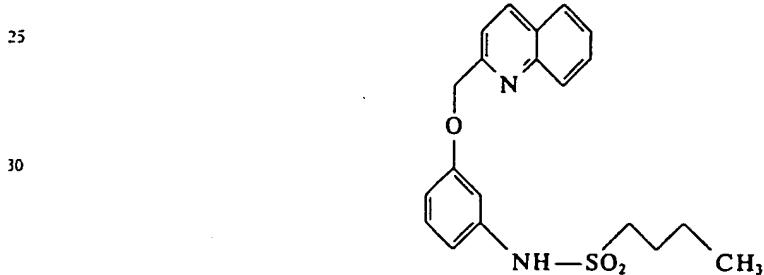


Ausbeute: 81% der Theorie  
Fp.: 183—187°C (Isopropanol)

20

## Beispiel 85

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid

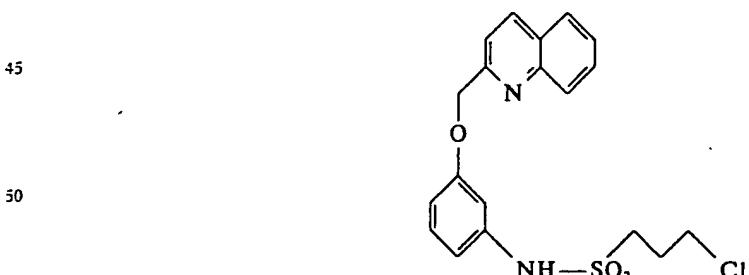


Ausbeute: 67% der Theorie  
Fp.: 105—106°C (Isopropanol)

40

## Beispiel 86

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 90% der Theorie  
Fp.: 116—117°C (Isopropanol)

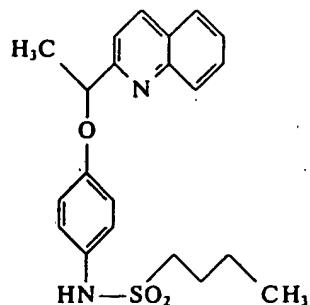
60

65

OS 36 32 329

Beispiel 87

N-[4-[1-(Chinolin-2-yl)ethoxy]phenyl]butansulfonamid

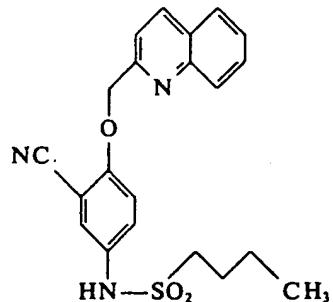


Ausbeute: 89% der Theorie

R<sub>t</sub> = 1,80 (System a)

Beispiel 88

N-[4-(Chinolin-2-yl)methoxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid

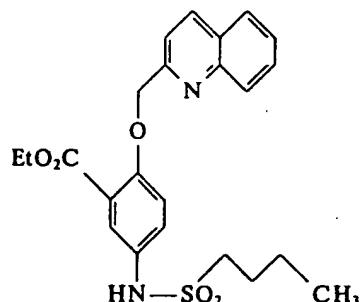


Ausbeute: 43% der Theorie

Fp.: 158–160°C (Isopropanol)

Beispiel 89

N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methoxy-phenyl]butansulfonamid

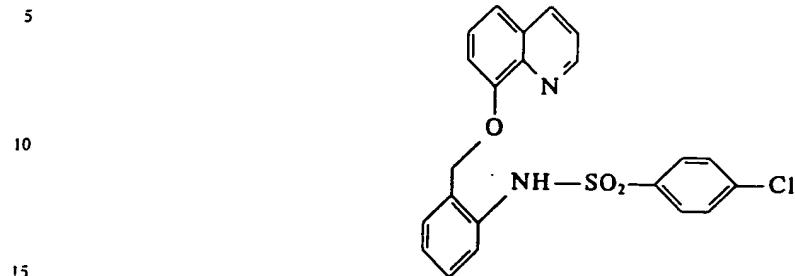


Ausbeute: 33% der Theorie

Fp.: 90–92°C

## Beispiel 90

N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

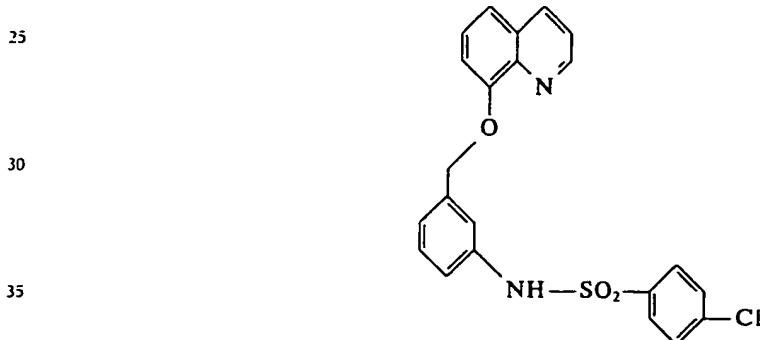


Ausbeute: 31% der Theorie  
Fp.: 136–137°C

20

## Beispiel 91

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

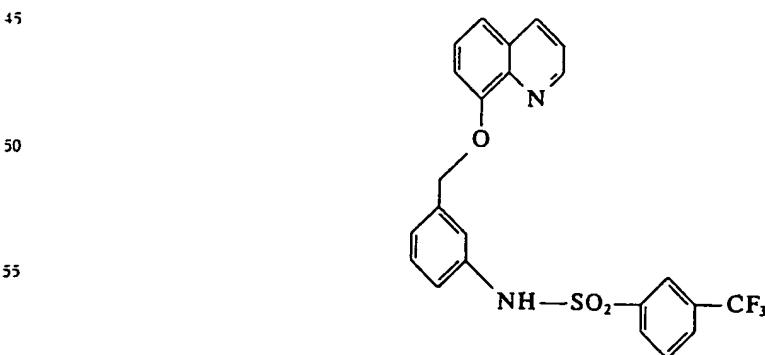


Ausbeute: 81% der Theorie  
Fp.: 201–202°C (Methanol)

40

## Beispiel 92

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluoromethylbenzolsulfonamid

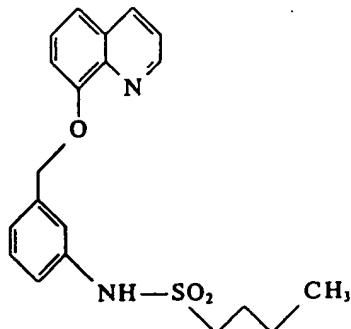


Ausbeute: 60% der Theorie  
Fp.: 210–212°C (Ethanol)

65

## Beispiel 93

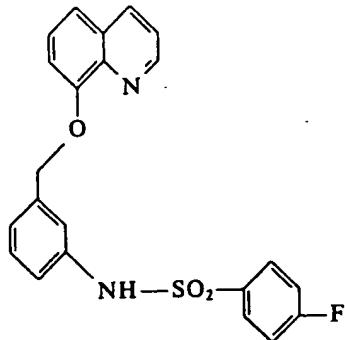
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 42% der Theorie  
Fp.: 136—137°C (Ethanol)

## Beispiel 94

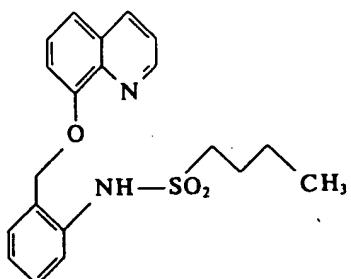
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 88% der Theorie  
Fp.: 206—207°C (Ethanol)

## Beispiel 95

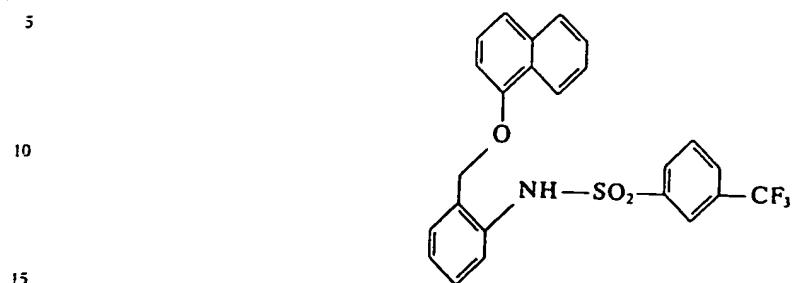
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 56% der Theorie  
Fp.: 88—89°C (Ethanol)

## Beispiel 96

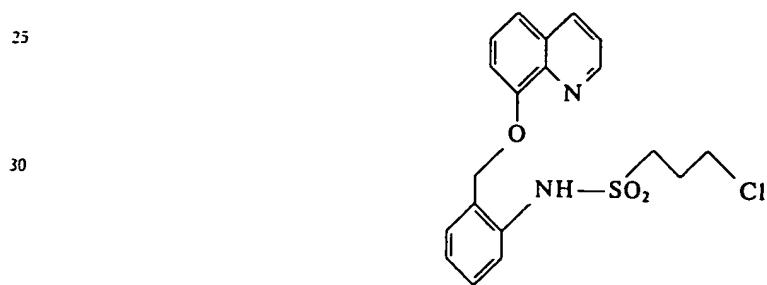
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 81% der Theorie  
Fp.: 120–121°C (Ethanol)

## Beispiel 97

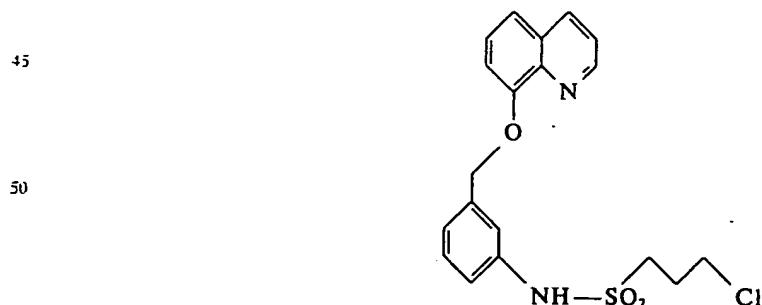
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 57% der Theorie  
Fp.: 96–97°C

## Beispiel 98

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



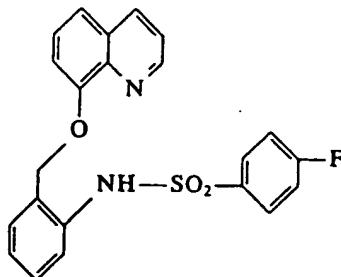
Ausbeute: 72% der Theorie  
Fp.: 142–143°C (Ethanol)

60

65

## Beispiel 99

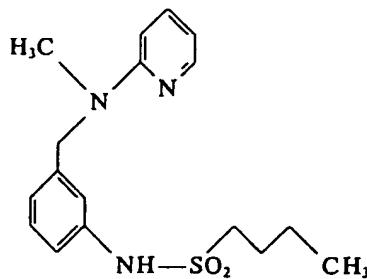
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 95% der Theorie  
Fp.: 121–122°C (Ethanol)

## Beispiel 100

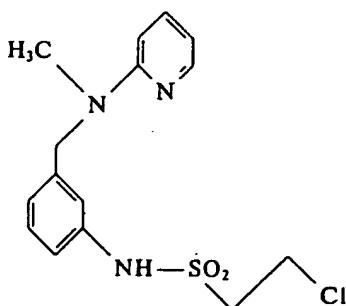
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 78% der Theorie  
 $R_t = 1,80$  (System a)

## Beispiel 101

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



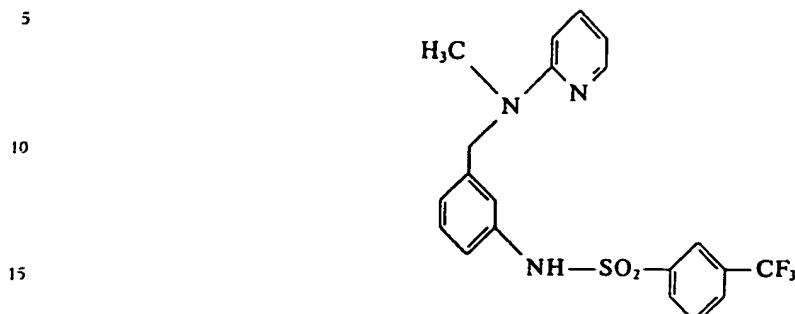
Ausbeute: 71% der Theorie  
Fp.: 63–65°C

60

65

## Beispiel 102

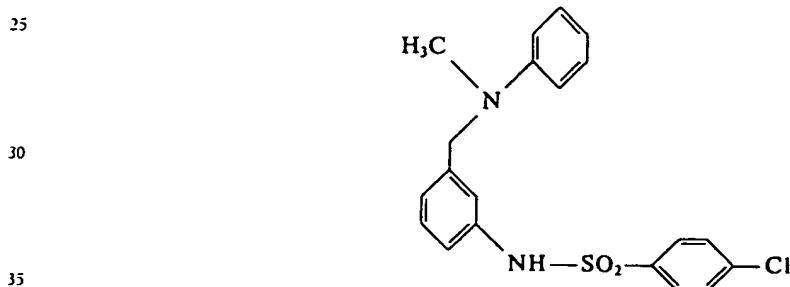
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 81% der Theorie  
Fp.: 194–197°C

## Beispiel 103

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-4-chlor-benzolsulfonamid

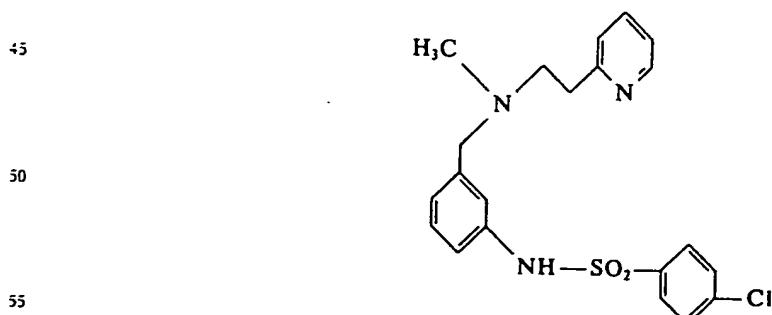


Ausbeute: 70% der Theorie  
Fp.: 113–114°C

40

## Beispiel 104

N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 74% der Theorie

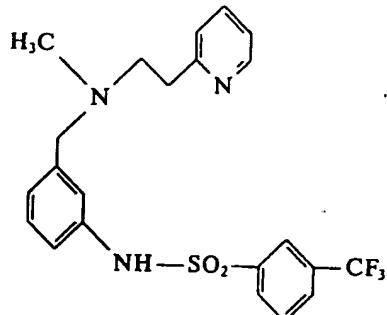
60

65

OS 36 32 329

Beispiel 105

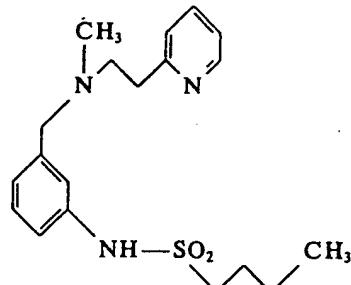
N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethylphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 73% der Theorie

Beispiel 106

N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]phenylbutansulfonamid



Ausbeute: 35% der Theorie

Anwendungsbeispiele

Beispiel 107

(Thrombozytenaggregationshemmung)

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreiches Zitratplasma (PRP) (Jürgens/Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959).

Für diese Untersuchungen wurden 0,8 ml PRP und 0,1 ml der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Born, G. V. R., J. Physiol. (London), 162, 67, 1962) im Aggregometer bei 37°C bestimmt (Therapeutische Berichte 47, 80–86, 1975). Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 0,1 ml Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt. Die Veränderung der optischen Dichte in der Probe der PRP wurde während einer Zeitdauer von 6 Minuten aufgezeichnet und der Ausschlag nach 6 Minuten bestimmt. Hierzu wird die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet. Als Grenzkonzentration wird der Bereich der minimal effektiven Konzentration angegeben (Tabelle 1).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

## Thrombozytenaggregationshemmung

s	Beispiel-Nr.	Hemmung µg/ml (Grenzkonzentration)
	38	0,3—0,1
	43	1,0—0,1
	44	10—1
10	45	10—1
	46	1,0—0,1
	52	10—3
	58	10—3
	74	3,0—1,0
15	90	1,0—0,1

Als Maß für eine Lipoxygenase-Hemmung wurde die Freisetzung von Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) an polymorphkernigen Rattenleukozyten (PMN) nach Zugabe von Substanzen und Ca-Ionophor mittels reverse phase HPLC nach Borgeat, P. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148—2152 (1979) bestimmt. Die in-vivo-Aktivität der Verbindungen wurde mit dem Mäuseohr-Entzündungsmodell nach Young, J. M. et al., J. of Investigative Dermatology 82, 367—371 (1984) nachgewiesen.

In den Tabellen 2 und 3 sind beispielhaft die nach diesem Test erzielten Werte einiger erfindungsgemäßer Verbindungen aufgeführt:

25

Tabelle 2

## Lipoxygenasehemmung

	Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> -Wert (g/ml)
30	53	8,8 × 10 <sup>-8</sup>
	54	1,7 × 10 <sup>-7</sup>
	57	3,3 × 10 <sup>-8</sup>
	73	1,0 × 10 <sup>-7</sup>
35	74	1,0 × 10 <sup>-7</sup>
	75	5,7 × 10 <sup>-8</sup>
	76	4,6 × 10 <sup>-8</sup>
	78	7,4 × 10 <sup>-8</sup>

40

Tabelle 3

## Mouse Ear Inflammation Test

45	Beispiel	Dosis	Entzündungshemmung %
	58	2 mg/Ohr top.	58
50	75	2 mg/Ohr top.	39
	78	2 mg/Ohr top.	65
	44	100 mg/kg p.o.	38
	75	100 mg/kg p.o.	46
	76	100 mg/kg p.o.	37

55

60

65